

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik in Marburg
Direktor: Prof. Dr. med. M. Schwaiger

PRÄMEDIKATION UND BLUTGERINNUNG. EINFLÜSSE EINIGER MEDIKAMENTE AUF DIE BLUTGERINNUNG IN VITRO BEI RIND UND HUND.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
der hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von
Traute Arend
aus Marburg

Marburg 1968

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik in Marburg
Direktor: Prof. Dr. med. M. Schwaiger

**PRÄMEDIKATION UND BLUTGERINNUNG.
EINFLÜSSE EINIGER MEDIKAMENTE
AUF DIE BLUTGERINNUNG
IN VITRO BEI RIND UND HUND.**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
der hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von
Traute Arend
aus Marburg

Marburg 1968

Fotodruck: Erich Mauersberger, Marburg

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg am : 19. 11. 1968
Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät
Dekan : Prof. Dr. med. W. Straub
Referent : Priv. -Doz. Dr. med. K. Müller
Correferent : Prof. Dr. med. H. Oehmig

INHALTSÜBERSICHT

	Seite
1) Einleitung	1
2) Methodik	
a) Blutentnahme; Gewinnung von Plasma und Serum	2
b) Auswahl und Dosierung der Medikamente	3
c) Methodik der in vitro-Versuche	4
d) Auswahl und Methodik der Gerinnungsuntersuchungen	4
e) Statistische Auswertung	7
3) Ergebnisse	
a) am Rinderblut	9
b) am Hundeblut	16
4) Diskussion	18
5) Zusammenfassung	28
6) Literaturnachweise	31
7) Anhang	
Reagenzien und Hilfsreagenzien	35



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153508_0117

1. EINLEITUNG

Beim Menschen und bei jeder Tierart zeigt sich an der Blutgerinnung eine ausgeprägte Artspezifität, die besonders deutlich beim Vergleich der Aktivitäten der einzelnen Gerinnungsfaktoren nachzuweisen ist. Aber nicht nur die Blutgerinnung an sich, sondern auch die Wirkung von Medikamenten auf das Blutgerinnungssystem verhält sich für jede Spezies charakteristisch, wie es sich bei Untersuchungen mit Antikoagulantien zeigte (u.a. bei JÜRGENS, PERLICK, MARX und STUDER).

Die Einwirkungen der Prämedikationssubstanzen Atosil, Megaphen, Atropin, Luminal, Vomex A und Dolantin auf das Blutgerinnungssystem des Menschen wurden von HANDEL anhand von in vivo- und in vitro-Versuchen getestet. Aus dieser Arbeit geht hervor, daß diese Medikamente als rein chemische Wirkstoffe an den gerinnungsaktiven Plasmaproteinen angreifen und vorwiegend zu Verlängerungen der Gerinnungszeiten der Vorphase und der 1. Phase der Blutgerinnung führen. Inzwischen ist durch chromatographische und elektrophoretische Untersuchungen nachgewiesen worden, daß Atosil und Megaphen am Lipoprotein des Plättchenfaktor 3 bzw. des Gewebefaktor 3 angreifen (MÜLLER). Für die anderen Medikamente ist der direkte Angriffspunkt am Blutgerinnungssystem noch unklar.

Da einerseits bei Blutgerinnungsuntersuchungen in vivo mit Tierblut große Streubreiten auftreten wegen der unkontrollierbaren Einflüsse von Seiten des vegetativen Nervensystems (PERLICK, CANNON), andererseits ein direkter Angriffspunkt für diese Medikamente am Blutgerinnungssystem des Menschen erwiesen ist, soll nun versucht werden, anhand von in vitro-Testen bei Tieren nachzuweisen, inwieweit die Artspezifität einen Einfluß auf die Blutgerinnung bei Einwirkung dieser Medikamente hat. Dazu wurden aus einer Tiergruppe, die durch eine globale Tendenz zur Hyperkoagulabilität gekennzeichnet ist, Rind und Hund ausgewählt (DE NICOLA). Um Vergleichsmög-

lichkeiten mit den beim Menschen erhaltenen Veränderungen zu bekommen, sind diese Untersuchungen in Bezug auf die Methodik, die verwendeten Reagenzien und die Dosierung der Medikamente in Anlehnung an die Versuche beim Menschen durchgeführt worden.

2. METHODIK

a) Blutentnahme; Gewinnung von Plasma und Serum

Für die Untersuchungen am Rinderblut wurde das Blut von sieben gesunden Rindern verschiedener Rasse, von unterschiedlichem Alter und Körpergewicht, verwendet. Die Blutentnahmen erfolgten auf dem Schlachthof. Jeweils 250 ml Blut wurden mit einer Flügelkanüle aus der Jugularvene entnommen und unter leichtem Schwenken in einen Erlenmeyerkolben überführt, in den bereits 25 ml 3,8 %ige Natriumcitratlösung pipettiert waren. Anschließend wurden jeweils 5 ml im Verhältnis 1 : 10 entnommenes Citratblut mit 0,1 ml der Medikamentenlösung - für den Normalwert mit 0,1 ml physiologischer Kochsalzlösung - vermischt und dann zentrifugiert (15 Min. bei 3000 U/Min.). Das Plasma wurde abpipettiert und bis zur weiteren Verarbeitung bei -30° C eingefroren. Zur Serumgewinnung wurden jeweils 50 ml Blut abgenommen. In Reagenzgläser wurden zu 0,1 ml Medikamentenlösung - für das Normalserum zu 0,1 ml physiol. Kochsalzlösung - jeweils 5 ml Blut gefüllt und gut vermischt, dann für 1 - 2 Std. in ein Wasserbad von 37° C gestellt und anschließend zentrifugiert. Das gewonnene Serum wurde abpipettiert und eingefroren.

Für die Versuche mit Hundeblut wurde das Blut von sechs gesunden Hunden unterschiedlichen Alters und Rasse mit einem Körpergewicht von 20 - 30 kg verwendet. Die Blutentnahmen von jeweils 60 ml Blut erfolgten mit 20 ml Spritzen aus den Venen der Vorder- und Hintergliedmaßen. Zu jeweils 2 ml Natriumcitratlösung wurden 20 ml Blut aufgezogen und gut vermischt. Da beim Hund nur 60 ml Blut abgenommen werden konnten, wurde das Blut zunächst zentrifugiert und das Plasma abpipettiert. Jeweils 2,7 ml Plasma wurden mit 0,1 ml Medi-

kamentenlösung vermischt (Umrechnung entsprechend dem Haematokritwert von 45,5 % beim Hund) und bis zur weiteren Verarbeitung eingefroren. Zur Serumgewinnung wurden jeweils 12 ml Blut abgenommen. Das entnommene Blut wurde wiederum für 1 - 2 Stunden in ein Wasserbad von 37° C gestellt, dann zentrifugiert und das gewonnene Serum abpipettiert. Jeweils 1 ml Serum wurde mit 0,04 ml Medikamentenlösung vermischt und bis zur weiteren Verarbeitung eingefroren.

b) Auswahl und Dosierung der Medikamente

Die Einwirkung von Prämedikationssubstanzen auf die Blutgerinnung von Rind und Hund wurde mit folgenden sechs Medikamenten getestet. Um einen Vergleich mit den am Menschen gefundenen Gerinnungsänderungen (HANDEL) durchführen zu können, wurde dabei die für den Menschen gültige therapeutische Dosis - bezogen auf 5 Liter Blut - verwendet.

1. Atosil-Bayer (Ampullen mit 50 mg/2 ml)
Atosil ist ein 10-(2'-Dimethylamino-n-propyl)-phenothiazin. (Promethazin)
Dosierung: 0,05 mg/5 ml Blut.
2. Megaphen-Bayer (Ampullen mit 50 mg/2 ml)
Megaphen ist ein 10-(3'-Dimethylamino-n-propyl)-3-chlorphenothiazin. (Chlorpromazin).
Dosierung: 0,05 mg/5 ml Blut.
3. Atropinum sulfuricum - MBK (Ampullen mit 0,0005 g/1 ml)
Dosierung: 0,0008 mg/5 ml Blut.
4. Luminal - Bayer (Ampullen zu 1 ml 20 %ig)
Luminal ist Acidum phenyl-aethylbarbituricum. (Phenobarbital).
Dosierung: 0,2 mg/5 ml Blut.
5. Vomex A - Endopharm (Ampullen mit 65 mg/10 ml)
Vomex A ist das 8-Chlorthetheophyllinat des Dimethylamino-aethyl-benzhydrylaethers. (Dimenhydrinat).
Dosierung: 0,065 mg/5 ml Blut.

6. Dolantin - Hoechst (Ampullen mit 100 mg/2 ml)

Dolantin ist ein 1-Methyl-4-phenylpiperidin-4-carbonsäure-
aethylester-hydrochlorid. (Pethidin).

Dosierung: 0,1 mg/5 ml Blut.

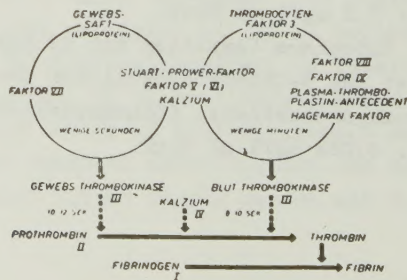
c) Methodik der in vitro-Versuche

Die Einflüsse der verschiedenen Medikamente auf die Blutgerinnung wurden jeweils an den gleichen Blutproben gemessen. Alle Medikamente wurden mit steriler physiologischer Kochsalzlösung verdünnt, so daß 0,1 ml der Medikamentenlösung auf 5 ml Blut jeweils der üblichen menschlichen therapeutischen Injektionsdosis - bezogen auf 5 Liter Blut - entsprachen. Als Ausgangswerte dienten Proben von je 5 ml Blut mit Zusatz von 0,1 ml physiologischer Kochsalzlösung.

Die Gerinnungszeitbestimmungen wurden als 3-fach-Bestimmungen beim Rinderblut mit der Häkchenmethode durchgeführt, beim Hundblut mit dem Coagulometer nach SCHNITGER und GROSS (ein nach dem Prinzip der Häkchenmethode arbeitender elektrischer Gerinnungszeitmesser). Von diesen drei Einzelwerten wurden jeweils die Mittelwerte berechnet, die im folgenden Teil der Arbeit als Einzelmeßwerte bezeichnet werden, um diese von den aus den sechs Blutproben gewonnenen Mittelwerten abgrenzen zu können.

d) Auswahl und Methodik der Gerinnungsuntersuchungen

Um die heutige Auffassung vom Gerinnungsablauf deutlich zu machen, wurde eine schematische Darstellung nach EGLI beige-fügt.



Die Blutgerinnung verläuft als enzymatische Kettenreaktion. Mit den Gerinnungsuntersuchungen kann man entweder den Gerinnungsvorgang in seiner Gesamtheit oder aber Teilvorgänge erfassen. Die Aktivitäten der einzelnen Gerinnungsfaktoren kann man nur indirekt dadurch messen, daß man die Gerinnungszeit mißt bei Überschuß aller Faktoren mit Ausnahme des zu bestimmenden Faktors. Damit ist die erhaltene Gerinnungszeit proportional der zu ermittelnden Faktoraktivität im untersuchten Plasma.

Als Globalteste bei Blutgerinnungsuntersuchungen gelten die Rekalzifizierungszeit, die Heparin-Rekalzifizierungszeit (MARBET und WINTERSTEIN), die Vollblutgerinnung (LEE-WHITE) und die Thrombelastographie (HARTERT). Hier wurde als Gesamtgerinnungstest die Rekalzifizierungszeit bestimmt. Citratplasma wird durch Zugabe von Calciumionen zur Gerinnung gebracht. Die Zeit vom Zusatz des Calciumsalzes bis zur Gerinnung wird als Rekalzifizierungszeit bezeichnet (HOWELL, 1914). Diese Reaktion beeinflussen vorwiegend Faktoren, die zur Plasmathrombokinasbildung beitragen: Die Faktoren VIII, IX, X, Plättchenfaktor 3 als Aktivatoren und Heparin und Antithrombokinasen als Inhibitoren. Mit der Rekalzifizierungszeit werden nur ausgeprägte plasmatische Gerinnungsstörungen erfaßt. (Bei den in dieser Arbeit durchgeführten Messungen lag die methodische Fehlerbreite bei 4,5 %).

Zur Bestimmung der partiellen Thromboplastinzeit (KOLLER) gibt man Calciumionen und ein partielles Thromboplastin (Plättchenfaktor 3) - im Gegensatz zum kompletten Thromboplastin beim Quicktest (Gewebsthrombokinas) - zum Citratplasma. Die Gerinnungszeit wird im wesentlichen von den Faktoren VIII und IX beeinflußt; d. h. Gerinnungszeitverlängerungen beobachtet man bei Hämophilie A und B.

(Methodische Fehlerbreite 2,1 %).

Genauere Angaben über Gerinnungsstörungen der Vorphase erhält man durch den Plasmathrombokinas-Bildungstest nach BIGGS und MACFARLANE (1952). Das Prinzip des Testes beruht auf einer Zweiphasenmethode. In der 1. Phase vollzieht sich

die Umwandlung der Plasmaprothrombokinase in die aktive Thrombokinase unter Beteiligung der Faktoren VIII, IX, X, V, Thrombozytenfaktor 3 und Calciumionen. In der 2. Phase wird die Plasmathrombokinaseaktivität an thrombozytenarmem Substratplasma gemessen. Wichtig sind die Zeit bis zur Aktivierung der Plasmathrombokinase und das Minimum der Gerinnungszeit.

Differenzierungen der verschiedenen beteiligten Faktoren kann man dadurch erreichen, daß man die notwendigen Faktoren in getrennten, austauschbaren Quoten im Testansatz der 1. Phase zusammengibt. (Aluminiumhydroxyd-adsorbiertes Citratplasma enthält die Faktoren VIII und V; Serum enthält die Faktoren VII, IX und X; Thrombozytensuspension enthält Plättchenfaktor 3) (methodische Fehlerbreite 2,5 %).

Als Gruppentest der 1. Phase der Blutgerinnung gilt die Thromboplastinzeit. Die Geschwindigkeit der Prothrombin-Thrombinumwandlung wurde 1937 von QUICK als Prothrombinzeit bezeichnet. Man gibt zum Citratplasma eine optimale Gewebsthrombokinase- und Calciumchloridlösung im Überschuß. Mit der Bestimmung der Thromboplastinzeit wird ein Summationseffekt erfaßt, an dem als Aktivatoren die Faktoren V, VII, X, Prothrombin und Fibrinogen sowie Antithrombine als Inhibitoren beteiligt sind. Diese Bestimmung wird heute zur Kontrolle der Therapie mit Dicumarinen verwendet. Die Ergebnisse der Thromboplastinzeit liest man anhand einer Eichkurve ab als Quickwert in %. (Der Quickwert in % gibt an, in welchem Verhältnis man Normalblut verdünnen muß, um unter denselben Versuchsbedingungen in gleicher Zeit Gerinnung zu erzielen) (methodische Fehlerbreite 1,8 %).

Als Einzelteste der 1. Phase der Blutgerinnung wurden Prothrombin, Faktor V und Faktor VII jeweils nach der Einphasenmethode bestimmt. Alle drei Bestimmungen beruhen auf dem gleichen Prinzip. Zum Citratplasma werden Calciumionen und ein Substrat gegeben, das alle Gerinnungsfaktoren mit Ausnahme des zu bestimmenden im Überschuß enthält.

Durch Verdünnung des Plasma im Verhältnis 1 : 20 mit einer Pufferlösung werden die Bestimmungen für den einzelnen Faktor spezifischer. Die erhaltene Gerinnungszeit ist proportional dem Gehalt des zu bestimmenden Faktors.

Bei den hier durchgeführten Bestimmungen des Faktor-VII-Gehaltes wurde neben Faktor VII auch Faktor X erfaßt. Zur spezifischen Testung des Faktor-VII-Gehaltes muß man also noch eine Einzelbestimmung für Faktor X durchführen. Das blieb in dieser Arbeit unberücksichtigt. (In dieser Arbeit lag die methodische Fehlerbreite für Faktor II bei 1,4 %, für Faktor V ebenfalls bei 1,4 % und für Faktor VII bei 1,2 %).

Als Gruppentest der 2. Phase der Blutgerinnung gilt die Plasma-Thrombin-Gerinnungszeit. Dabei wird die Gerinnungszeit gemessen nach Zugabe einer standardisierten Thrombinmenge zum Citratplasma. Beeinflußt wird diese Gerinnungszeit vom Gehalt des Plasmas an Fibrinogen, Antithrombin II (Heparin-Antithrombin, Thrombin-Inhibitor), an Antithrombin III (Progressiv-Antithrombin) und Antithrombin VI. Diese Methode dient zur Überwachung der Heparin- und Fibrinolysetherapie. (Methodische Fehlerbreite 2 %).

Die Fibrinogenzeit wurde nach HAUPT in Anlehnung an die Methode von CLAUSS bestimmt. Zum verdünnten Venenblut wird eine große Menge Thrombin gegeben und damit das Fibrinogen in Fibrin überführt. Aus der Geschwindigkeit der Umwandlung kann man auf die Fibrinogenmenge im Plasma schließen. (Methodische Fehlerbreite 2,4 %).

e) Statistische Auswertung

Aus den 3-fach-Versuchen bei allen Untersuchungen mit und ohne Medikamentenzusatz wurden die Einzelmittelwerte gebildet und jeweils nach gleichen Plasmagruppen zusammengestellt. Danach wurden aus den bei jeder Untersuchung mit und ohne Medikamentenzusatz erhaltenen sechs Einzelmeßwerten nun die Mittelwerte errechnet. Die weitere Berechnung mit den Absolutwerten der Gerinnungszeiten erfolgte anhand folgender Regeln der Streuungs- und Signifikanzberechnung.

$$\alpha = \frac{\sum (x)}{n}$$

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum (x-\alpha)^2}{n-1}}$$

$$\sigma_M = \pm \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$$

$$Q = \frac{\alpha_1 - \alpha_2}{\sqrt{\frac{\sigma_1^2}{n_2} + \frac{\sigma_2^2}{n_1}}}$$

$$m = n_1 + n_2 - 2$$

n = Anzahl der Messungen

x = Meßwert

α = Mittelwert der Einzelmessungen

σ = Streuung des Kollektivs um den Mittelwert

σ_M = Standardabweichung des Mittelwertes

Q = Quotient zur Prüfung der Signifikanz

m = Zahl der Freiheitsgrade

Die Signifikanz wurde anhand der Tabelle der Studentverteilung mit Hilfe von m als Größe p abgelesen, wobei $p \geq 0,05$ als signifikant betrachtet wurde; d. h. die Wahrscheinlichkeit, daß der Unterschied auf Zufall beruht, beträgt maximal 5 %.

Werte nach Einwirkung von:

Ausgangs- werte	Atosil	Megaphen	Atropin	Luminal	Vomex A	Dolantin
Rekalz.zeit 68,6 $\pm$ 3,1	70,6 $\pm$ 2,5 +	72,6 $\pm$ 3,8 +	74,9 $\pm$ 4,5	71,6 $\pm$ 2,0	70,1 $\pm$ 2,7	72,6 $\pm$ 2,4
F.VIII u. IX 12,5 $\pm$ 0,6	14,7 $\pm$ 1,0 +++	14,6 $\pm$ 0,6 +++	14,2 $\pm$ 1,2 +++	14,2 $\pm$ 0,7 +++	13,2 $\pm$ 0,6 +	14,4 $\pm$ 1,3 +
Quickzeit 12,6 $\pm$ 0,2	13,7 $\pm$ 0,2 +++	13,9 $\pm$ 0,3 +++	13,7 $\pm$ 0,3 +++	13,5 $\pm$ 0,2 +	13,3 $\pm$ 0,3 ++	13,3 $\pm$ 0,3 +++
F.II 46,7 $\pm$ 0,9	52,2 $\pm$ 0,8	52,3 $\pm$ 0,9	52,6 $\pm$ 1,4 +	50,5 $\pm$ 1,3	51,8 $\pm$ 1,5	51,7 $\pm$ 1,0
F.V 27,1 $\pm$ 0,7	29,1 $\pm$ 1,0 ++	29,3 $\pm$ 0,8 ++	29,8 $\pm$ 0,8 ++	28,4 $\pm$ 1,0	29,1 $\pm$ 0,5 +	28,4 $\pm$ 0,9 +++
F.VII 49,2 $\pm$ 0,9	54,0 $\pm$ 1,5	53,6 $\pm$ 1,4	54,7 $\pm$ 1,8	50,9 $\pm$ 1,2	53,8 $\pm$ 1,7	54,7 $\pm$ 1,4
Thrombin- zeit 18,9 $\pm$ 0,6	19,9 $\pm$ 0,8	19,3 $\pm$ 0,8	19,1 $\pm$ 0,7	19,2 $\pm$ 0,8	19,8 $\pm$ 0,9	20,6 $\pm$ 0,9
Fibrinogen 9,0 $\pm$ 0,5	9,3 $\pm$ 0,5	9,3 $\pm$ 0,7	9,6 $\pm$ 0,5	9,4 $\pm$ 0,5	9,5 $\pm$ 0,5	8,9 $\pm$ 0,7

Ergebnisse der Untersuchungen am Rinderblut. Erläuterungen s. Text.

+ = p zwischen 0,05 u. 0,025 +++ = p zwischen 0,01 u. 0,001

++ = p zwischen 0,025 u. 0,01 ++++ = p ist 0,001 oder kleiner

3. ERGEBNISSE

a) der Untersuchungen am Rinderblut

Die vorangehende Tabelle zeigt eine Zusammenstellung der Versuchsergebnisse beim Rind. Angegeben sind jeweils die Mittelwerte der Gerinnungszeiten in Sekunden aus den sechs Einzelbestimmungen mit der zugehörigen Streuung. Um die Einflüsse der Medikamente auf das Blutgerinnungssystem beurteilen zu können, wurde eine statistische Signifikanzberechnung durchgeführt. Genaue Angaben darüber sind aus der Tabelle zu entnehmen.

Bei der Beschreibung der Ergebnisse wie auch in den graphischen Darstellungen wurden zur besseren Übersicht die Meßwerte am Normalplasma bzw. -serum mit 100 % angesetzt, die Meßwerte nach Medikamenteneinwirkung stellen Prozente der Ausgangswerte dar. Werte über 100 % bedeuten Verlängerungen, Werte unter 100 % Verkürzungen der Gerinnungszeiten.

ATOSIL

Dem Blut wurde Atosil in einer Dosierung von 0,05 mg/5 ml Blut zugesetzt. Bei der Aufarbeitung von Plasma und Serum zeigten sich folgende Ergebnisse:

Die Rekalkifizierungszeit (RZ) verlängerte sich um 3 %. Jedoch ist - wie man aus den Einzelergebnissen ersehen kann - die Tendenz zur Verlängerung nicht einheitlich. Es wird sich um eine Schwankung im Bereich der methodischen Fehlerbreite handeln. Beim Plasmathrombokinasetest (PTB-Test) kam es zu einer Verlängerung auf 117,6 %. Die verzögerte Aktivierung der Plasmathrombokinasen zeigte sich daran, daß erst 4 - 5 Min. nach Versuchsbeginn ein Minimum der Gerinnungszeit von 14,7 sec. gegenüber dem Ausgangswert von 12,5 sec. nach 3 Min. nachweisbar war. Diese Verlängerung erwies sich als statistisch signifikant. (p zwischen 0,05 und 0,025). Bei der Thromboplastinzeit (TPZ) trat eine Verlängerung um 8,7 % auf.

Abgelesen aus der Eichkurve bedeutet das eine Verminderung auf 72 Quick %; d. h. verhältnismäßig kleinen Veränderungen der Gerinnungszeiten beim Quicktest stehen - als Quickwert in % abgelesen - große Veränderungen gegenüber, weil sie in den steilen Anfangsteil der Eichkurve fallen (siehe auch die zwei graphischen Darstellungen der Thromboplastinzeit, in denen einmal die Gerinnungszeit in %, zum anderen die Quickwerte in % angegeben sind). Die Größe p lag bei der statistischen Auswertung unter 0,001. Die Grenze der biologischen Streuung ist damit weit überschritten. Die Thromboplastinzeit mit Thromboplastin Roche wird besonders beeinflusst von den Faktoren II und VII, weniger von Faktor V. Bei den Einzeltestungen zeigte sich für Prothrombin eine Aktivitätsminderung, die Gerinnungszeit verlängerte sich auf 111,8 %. (p kleiner als 0,001). Bei der Faktor-V-Bestimmung (F. V Best.) zeigte sich eine Verlängerung auf 107,3 %. Die Tendenz zur Verlängerung war bei allen Einzelergebnissen einheitlich, jedoch streuten die Werte erheblich um den Mittelwert, so daß sich p nur größer als 0,05 errechnen ließ. Die Gerinnungszeit bei der Einphasentestung für Faktor VII verlängerte sich um 9,8 %. Der zugehörige p -Wert liegt zwischen 0,025 und 0,01. Die Veränderungen der Thromboplastinzeit sind also tatsächlich vorwiegend auf die Aktivitätsminderung von Prothrombin und Faktor VII zurückzuführen. Die Plasma-Thrombin-Gerinnungszeit (TZ) verlängerte sich auf 105,3 %. Signifikant war diese Veränderung jedoch nicht. Die Fibrinogenzeit (FZ) zeigte eine Verlängerung auf 103,3 %, die auch noch im Bereich der Streuung lag. Man kann die Beeinflussung der Blutgerinnung durch Atosil folgendermaßen zusammenfassen:

Es kam zu Verlängerungen der Gerinnungszeiten bei allen Testen. Jedoch lagen die Veränderungen bei der Rekalkifizierungszeit, der Thrombinzeit und der Fibrinogenzeit noch im Bereich der biologischen Streubreite. Statistisch signifikant waren die durch Atosil hervorgerufenen Veränderungen in

der Vorphase und der 1. Phase der Blutgerinnung: Die Plasmathrombokinasbildung war verzögert, die Aktivitäten der Faktoren II und VII stark vermindert, weniger die von Faktor V.

Die Veränderungen im Blutgerinnungssystem bei Einfluß von Megaphen, Atropin, Luminal, Vomex A und Dolantin wurden nach dem gleichen Schema untersucht, das am Beispiel von Atosil beschrieben ist. Es wird jetzt jedoch nur eine Zusammenfassung der Ergebnisse gegeben. Für die Bezeichnungen der Gerinnungsuntersuchungen sind Abkürzungen verwendet worden.

MEGAPHEN

Unter Einfluß von Megaphen - ebenfalls ein Phenothiazin-derivat - in der Dosierung von 0,05 mg/5 ml Blut ergaben sich folgende Veränderungen im Gerinnungssystem:

Bei der RZ schwankten die Mittelwerte um den Ausgangswert. Der PTB-Test zeigte eine verzögerte Thrombokinasbildung; die Verlängerung der Gerinnungszeit betrug 16,8 %.

Besonders ausgeprägt waren die Veränderungen in der 1. Phase der Blutgerinnung. Die TPZ war um 10,3 % verlängert, entsprechend einer Verminderung auf 70 Quick %. Die Prothrombinaktivität war vermindert; die Gerinnungszeitverlängerung betrug 12 %. Beim F.-V-Test zeigte sich eine Verlängerung auf 108,1 %. Die Gerinnungszeit für F. VII verlängerte sich um 9 %. Die TZ und FZ zeigten geringfügige Verlängerungen, die noch im Bereich der biologischen Streubreite lagen. Statistisch signifikant waren die Veränderungen für den PTB-Test, die TPZ und für die Gerinnungszeiten von F. II und F. VII.

Zusammengefaßt zeigt sich eine verzögerte Plasmathrombokinasbildung und Aktivitätsminderungen der Faktoren II, V und VII. Die Veränderungen im Blutgerinnungssystem durch Megapheneinfluß stimmen weitgehend mit denen durch Atosileinfluß überein.

ATROPIN

Atropin wurde in einer Dosierung von 0,0008 mg/5 ml Blut zugesetzt. Die Einwirkung auf das Blutgerinnungssystem zeigte sich an folgenden Veränderungen:

Die RZ verlängerte sich um 9,2 %. Bei dem PTB-Test betrug die Verlängerung 13,6 %. Die Einzelmeßwerte streuten dabei jedoch erheblich um den Mittelwert, sodaß diese Veränderung sich nicht als statistisch signifikant erwies. Bei der TPZ ergab sich eine Verlängerung um 8,7 %, die statistisch signifikant war. Der entsprechende Quickwert betrug 76 %. In den Einzeltesten für die Faktoren II, V und VII zeigten sich Verlängerungen: Für F. II auf 110,5 %, für F. V auf 110 % und für F. VII auf 111,2 %. Diese Veränderungen erwiesen sich für alle drei Faktoren als statistisch signifikant. Die TZ zeigte keine Veränderung gegenüber dem Ausgangswert. Die FZ verlängerte sich auf 106,7 % und damit am stärksten im Vergleich zu allen anderen Medikamenten.

Man kann die Ergebnisse folgendermaßen zusammenfassen:

Unter Atropineinwirkung zeigte sich an allen Gerinnungsuntersuchungen mit Ausnahme der TZ eine verzögerte Gerinnungstendenz. Gegenüber den Veränderungen bei Atosil und Megaphen sind diese etwas stärker ausgeprägt, jedoch bei größerer Streubreite der Einzelergebnisse um den Mittelwert.

LUMINAL

Zu 5 ml Blut wurden 0,2 mg Luminal zugesetzt. Anhand der Gerinnungsuntersuchungen konnten dabei folgende Veränderungen festgestellt werden:

Die RZ verlängerte sich auf 104,4 %. Beim PTB-Test zeigte die gemessene Gerinnungszeit gegenüber dem Ausgangswert eine Verlängerung um 13,6 %, die bei allen Einzelwerten nachzuweisen war. Diese schwankten jedoch beträchtlich um den Mittelwert, sodaß der zugehörige p-Wert nur zwischen 0,1 und 0,05 lag. Bei der TPZ fand sich eine Verlängerung um 7,1 %, die statistisch signifikant war. Der entsprechende Quickwert betrug 76 %. Verminderte Aktivitäten zeigten die Faktoren II, V

und VII. Die Verlängerung betrug für F. II 8,1 %, für F. V 5 % und für F. VII 3,5 %. Statistisch signifikant war nur die Veränderung für F. II. Bei der TZ und FZ lagen die Meßwerte noch im Bereich der biologischen Streubreite. Bei Luminaleinwirkung liegen damit die Veränderungen am Blutgerinnungssystem ebenfalls in der Vorphase und der 1. Phase der Blutgerinnung.

VOMEX A

Bei einer Dosierung von 0,065 mg/5 ml Blut wurde der Einfluß von Vomex A auf die Blutgerinnung getestet. Die Veränderungen gehen aus den folgenden Ergebnissen hervor: Die RZ änderte sich nur minimal gegenüber dem Ausgangswert. Auch die Verlängerung beim PTB-Test war mit 5,6 % nicht sehr ausgeprägt. Die TPZ verlängerte sich um 5,6 %, (p zwischen 0,05 und 0,025), der zugehörige Wert in Quick % betrug 80 %. Ausgeprägt waren die Veränderungen für die Faktoren II, V und VII. Sie erwiesen sich alle als statistisch signifikant. Im einzelnen verlängerten sich die Gerinnungszeiten bei der F. II-Best. auf 110,9 %, bei der F.V-Best. auf 108 % und bei der F. VII-Best. auf 109,4 %. Die TZ verlängerte sich auf 105%, die FZ auf 105,6 %.

Zusammenfassend kann man über den Einfluß von Vomex A auf die Blutgerinnung folgendes sagen:

Außer bei der RZ fanden sich bei allen Gerinnungsuntersuchungen Verlängerungen der Gerinnungszeiten. Ausgeprägt waren die Veränderungen in der 1. Phase der Blutgerinnung. Als statistisch signifikant erwiesen sich die Veränderungen für die TPZ, für F. II, F. V und F. VII.

DOLANTIN

Dolantin wurde in einer Dosierung von 0,1 mg/5 ml Blut dem Rinderblut zugesetzt. Es kam zu folgenden Gerinnungsveränderungen:

Die RZ verlängerte sich um 6,1 %. Beim PTB-Test zeigte sich an den Einzelergebnissen eine überwiegende Tendenz zur Verzögerung der Plasmathrombokinasbildung; das Minimum der Gerinnungszeit war gegenüber dem Ausgangswert um 15,2 % verlängert. (p zwischen 0,1 und 0,05). Die TPZ verlängerte sich um 5,6 %; der entsprechende Quickwert lag bei 80 Quick %. Diese Veränderung war statistisch signifikant. Die Verlängerungen der Gerinnungszeitbestimmungen von F. II und F. VII waren mit 110,7 % und 111,2 % deutlich ausgeprägt, weniger die von F. V mit 105 %. Für F. II und F. VII lag p zwischen 0,01 und 0,001. Unter Einfluß von Dolantin zeigte sich auch an der TZ eine erhebliche Verlängerung um 9 %, die größte Verlängerung, die im Vergleich mit den anderen Medikamenten für die TZ zu verzeichnen war. (p zwischen 0,1 und 0,05). Die FZ zeigte keinerlei Abweichung vom Ausgangswert.

Es ergibt sich also bei Einfluß von Dolantin auf die Blutgerinnung folgendes:

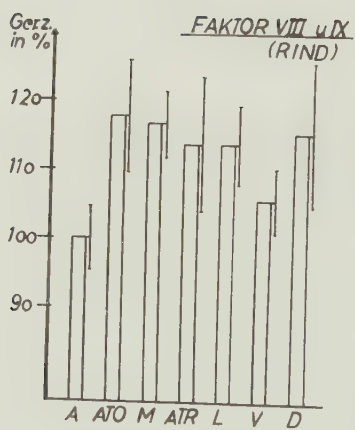
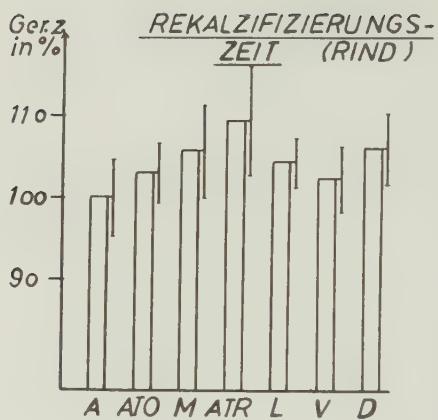
Bei allen Gerinnungsuntersuchungen, mit Ausnahme der FZ, kam es zu Verlängerungen der Gerinnungszeiten. Die Veränderungen waren sowohl für die Vorphase als auch für die 1. und 2. Phase der Blutgerinnung festzustellen.

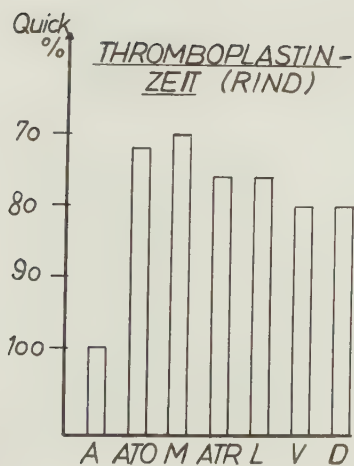
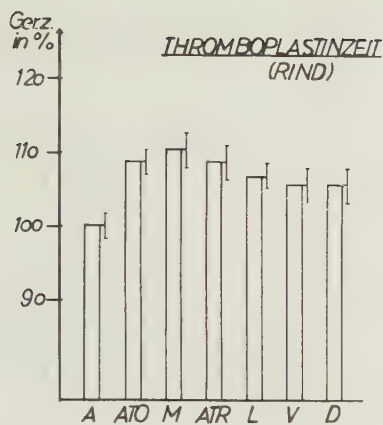
Zusammenfassung der Ergebnisse am Rinderblut:

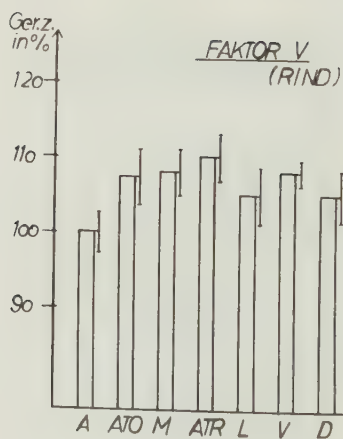
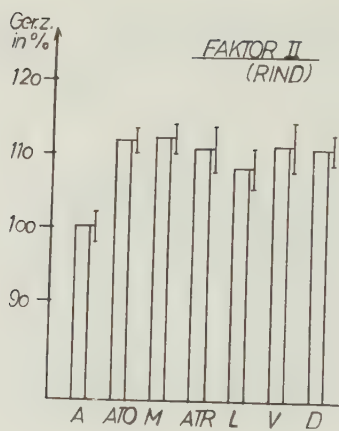
Bei allen Gerinnungsuntersuchungen unter Medikamenteneinwirkung kam es zu mehr oder weniger signifikanten Verlängerungen der Gerinnungszeiten. Eine verzögerte Plasmathrombokinasbildung ließ sich besonders durch Atosil und Megaphen hervorrufen, weniger durch Dolantin, Atropin und Luminal. Die stärksten Veränderungen zeigten sich an den Faktoren des Prothrombinkomplexes; dabei waren Atosil, Megaphen und Atropin am wirkungsvollsten, dann folgten in der Wirksamkeit Vomex A und Dolantin, an letzter Stelle Luminal. Die Thrombinzeit wurde im wesentlichen nur von Dolantin beeinflußt.

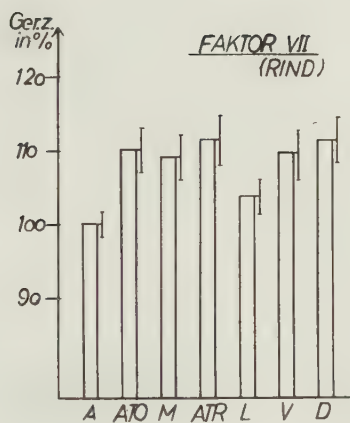
Die an allen getesteten Medikamenten gewonnenen Ergebnisse sind in den folgenden graphischen Darstellungen zusammengefaßt. Die Ausgangswerte sind in Form der Gerinnungszeit mit 100 % angesetzt, die Meßwerte nach Medikamenteneinwirkung stellen Prozente der Ausgangswerte dar. Werte über 100 % bedeuten Verlängerungen der Gerinnungszeiten, Werte unter 100 % Verkürzungen. Beim Quicktest wurden die Werte der Gerinnungszeit, angegeben in Prozenten, den in Quick % angegebenen Werten in einer zweiten Zeichnung zum Vergleich gegenübergestellt.

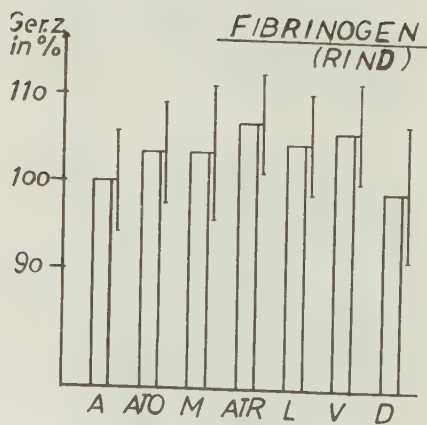
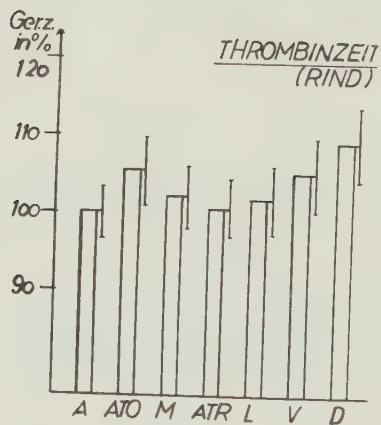
In den graphischen Darstellungen sind für die zum Blut zugesetzten Medikamente folgende Abkürzungen verwendet worden: Ato = Atosil; M = Megaphen; Atr = Atropin; L = Luminal; V = Vomex A; D = Dolantin; A ist die Abkürzung für Ausgangswert.











	Werte nach Einwirkung von:						
	Ausgangs- werte	Atosil	Megaphen	Atropin	Luminal	Vomex A	Dolantin
Rekalz.zeit	71,1 $\pm$ 2,1	69,4 $\pm$ 1,8	68,1 $\pm$ 3,1	69,1 $\pm$ 4,8	65,3 $\pm$ 4,7	71,4 $\pm$ 5,5	72,2 $\pm$ 6,7
partielle Thrombo- plastin- zeit	22,5 $\pm$ 0,4	22,5 $\pm$ 0,7	22,6 $\pm$ 0,6	22,9 $\pm$ 0,4	23,4 $\pm$ 0,5	23,1 $\pm$ 0,7	22,9 $\pm$ 0,4
F.VIII u. IX	12,3 $\pm$ 0,8	12,3 $\pm$ 0,4	12,3 $\pm$ 0,4	12,2 $\pm$ 0,4	11,8 $\pm$ 0,7	12,5 $\pm$ 0,2	12,5 $\pm$ 0,4
Quickzeit	7,8 $\pm$ 0,2	7,9 $\pm$ 0,3	7,9 $\pm$ 0,2	7,7 $\pm$ 0,3	7,9 $\pm$ 0,2	8,1 $\pm$ 0,3	7,6 $\pm$ 0,2
F. II	6,5 $\pm$ 0,3	6,5 $\pm$ 0,3	6,8 $\pm$ 0,3	6,5 $\pm$ 0,2	6,5 $\pm$ 0,3	6,2 $\pm$ 0,3	6,8 $\pm$ 0,2
F. V	11,9 $\pm$ 0,3	12,9 $\pm$ 0,5	12,6 $\pm$ 0,4	12,5 $\pm$ 0,4	13,1 $\pm$ 0,5	12,8 $\pm$ 0,3	12,3 $\pm$ 0,4
F. VII	11,7 $\pm$ 0,4	11,8 $\pm$ 0,5	11,8 $\pm$ 0,5	12,1 $\pm$ 0,4	11,7 $\pm$ 0,4	12,3 $\pm$ 0,3	11,9 $\pm$ 0,5
Thrombin- zeit	17,5 $\pm$ 1,2	17,5 $\pm$ 0,7	18,7 $\pm$ 1,1	17,7 $\pm$ 0,7	18,4 $\pm$ 0,9	18,0 $\pm$ 1,1	17,1 $\pm$ 0,7
Fibrinogen	13,9 $\pm$ 0,8	14,1 $\pm$ 0,8	14,5 $\pm$ 0,8	14,0 $\pm$ 0,9	14,0 $\pm$ 0,7	15,1 $\pm$ 0,7	15,0 $\pm$ 1,1

Ergebnisse der Untersuchungen am Hundeblut. Erläuterungen s. Text.

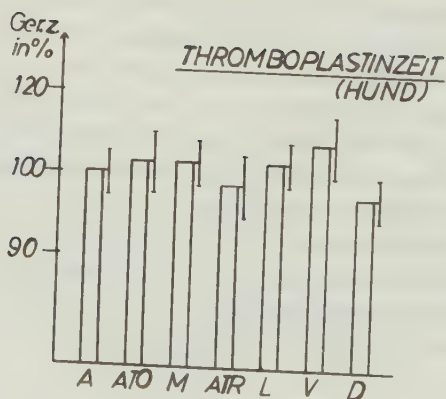
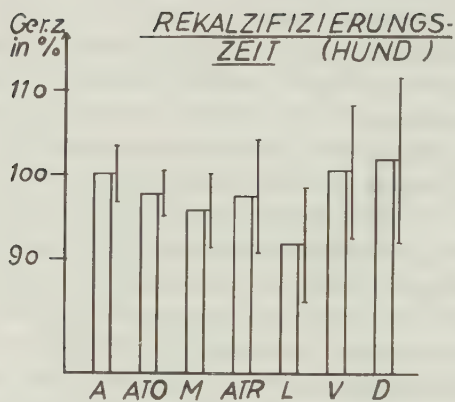
Anm.: Für die F. II, V, VII-Bestimmung verwendeten wir beim Hundeplasma die Reagenzien der Fa. Deutsche Hoffmann La Roche AG, beim Rinderplasma die Reagenzien der Fa. Behringwerke AG. Die Normalwerte der Gerinnungszeiten bei den Reagenzien dieser beiden Firmen sind in der Größenordnung sehr verschieden (s. Anmerkung im Anhang).

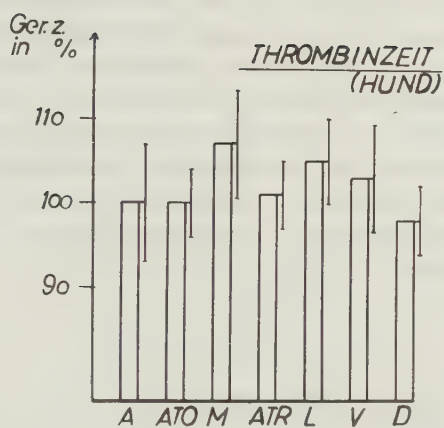
b) Ergebnisse der Untersuchungen am Hundeblut

Die vorangestellte Tabelle zeigt eine Zusammenfassung der Versuchsergebnisse beim Hund. Angegeben sind jeweils die Mittelwerte der Gerinnungszeiten in Sekunden aus den sechs Einzelbestimmungen mit der zugehörigen Streuung. Wie anhand dieser Meßergebnisse festgestellt werden kann, ergeben die Mittelwerte der sechs Einzelergebnisse beim Normalplasma wie auch bei allen Medikamentenplasmen im wesentlichen dieselben Gerinnungszeiten. Die Einzelmeßwerte zeigten zwar gewisse Differenzen der absoluten Zahlen, die einige Male in Richtung auf Beschleunigung der Blutgerinnung, einige Male in Richtung auf Verzögerung hin tendierten, jedoch lagen diese Schwankungen größtenteils im Bereich der Streubreite um den Ausgangswert. Um abzuklären, ob diese geringen Abweichungen nicht doch auf die Medikamenteneinwirkung zurückzuführen waren, wurde der Einfluß der einzelnen Medikamente auf das Blutgerinnungssystem bei verschiedenen Dosierungen getestet. Zu diesem Zweck wurden Lösungen aller Medikamente in den folgenden Konzentrationen hergestellt: 50 %, 200 %, 400 %, 800 %, 1600 %, 3200 %, bezogen auf die Ausgangskonzentration von 100 %, diese den von zwei anderen Hunden entnommenen Blutproben zugesetzt und damit jeweils die Gerinnungszeiten für den Quicktest und die Thrombinzeit bestimmt. Dabei zeigten sich für die TPZ folgende Ergebnisse, die hier am Beispiel von Megaphen näher beschrieben werden sollen. Die Quickzeit beim Ausgangswert betrug 8 sec. Wurde nun die halbe Ausgangsdosierung verwendet, so betrug die Quickzeit ebenfalls 8 sec., bei der 2-fachen Konz. 8,2 sec., bei der 4-fachen Konz. 8 sec., bei der 8-fachen Konz. 8,3 sec., bei der 16-fachen Konz. 8,0 sec. und bei der 32-fachen Konz. 8,3 sec.; d. h., ob nun dem Plasma eine einhalbfache Konzentration oder eine 32-fache Konzentration der Ausgangsdosierung zugesetzt wurde, die Gerinnungszeit änderte sich nicht. Das Gleiche, was hier am Beispiel von Megaphen gezeigt wurde, ergab sich bei allen dosis-

abhängigen Versuchen mit den anderen fünf Medikamenten: Unabhängig von der Höhe der jeweiligen Dosierung blieb die TPZ nahezu konstant. Auch bei der TZ ergab sich, daß die Veränderung der Konzentration der verschiedenen Medikamente keinen wesentlichen Einfluß auf die Gerinnungszeit hatte. Da sich anhand einer Eichkurve für die Thromboplastinzeit beim Hund feststellen ließ, daß die zeitliche Differenz zwischen einem Quickwert von 75 Quick % und dem von 100 Quick % nur etwa 0,5 - 1 sec. beträgt, wäre es möglich, daß die Veränderungen durch die Medikamente als methodische Fehlerbreite angesehen wurden. (Beim Rind fand sich ein Abfall bis zu 70 Quick %). Daher wurde nun das Hundeplasma 1 : 3 mit physiol. Kochsalzlösung verdünnt. Es ergab sich jetzt für die Thromboplastinzeit ein Ausgangswert von 11,7 sec. Die zeitliche Differenz bis zu einem Quickwert von 75 Quick % betrug nun etwa 1,5 - 2 sec. Dieser Plasmaverdünnung wurden ansteigende Konzentrationen der einzelnen Medikamentenlösungen zugesetzt; wiederum veränderten sich die Gerinnungszeiten nicht wesentlich gegenüber dem Ausgangswert.

An den Ergebnissen ließ sich feststellen, daß die bei allen Gerinnungsuntersuchungen erhaltenen Ausgangswerte für die einzelnen Blutproben deutlich differierende Gerinnungszeiten zeigten. Dafür kann man die verschiedensten Ursachen verantwortlich machen, wobei die neurovegetative Ausgangslage eines Hundes und der jeweilige Erregungszustand bei der Blutentnahme eine wichtige Rolle spielen (CANNON). Die aus der Tabelle hervorgehenden Schwankungen der einzelnen Gerinnungszeiten sind also mitbeeinflusst durch die individuelle Variationsbreite bei den Hundeplasmen. Bei einer größeren Anzahl von Messungen wären wahrscheinlich diese Schwankungen vermindert worden. Die Ergebnisse am Hundeblut lassen sich also folgendermaßen zusammenfassen:





Bei Medikamenteneinwirkung von Atosil, Megaphen, Atropin, Luminal, Vomex A und Dolantin auf das Blutgerinnungssystem des Hundes zeigten sich bei allen Gerinnungsuntersuchungen nur minimale Änderungen der Gerinnungszeiten gegenüber den Ausgangswerten, die größtenteils als Schwankungen im Bereich der biologischen Streubreite aufzufassen sind. Das gilt sowohl für die Gerinnungsuntersuchungen in der Vorphase als auch in der 1. und 2. Phase der Blutgerinnung.

Obwohl sich bei den Versuchen am Hundeblut unter Medikamenteneinwirkung nur minimale Veränderungen am Blutgerinnungssystem feststellen ließen, sind die Ergebnisse der Rekalzifizierungszeit, der Thromboplastinzeit und der Thrombinzeit in graphischen Darstellungen wiedergegeben, um auf die Tendenz der Veränderungen hinzuweisen. Wiederum sind die Meßergebnisse zur besseren Übersicht in Form der Gerinnungszeit am Normalplasma mit 100 % angesetzt, die Meßwerte nach Medikamenteneinwirkung stellen Prozente der Ausgangswerte dar. Werte über 100 % bedeuten Verlängerungen, Werte unter 100 % Verkürzungen der Gerinnungszeiten.

4. DISKUSSION

Bevor auf die Versuchsergebnisse der Blutgerinnungsuntersuchungen bei Rind und Hund unter Einwirkung der in dieser Arbeit verwendeten Prämedikationssubstanzen eingegangen wird, scheint es zunächst erforderlich, die unbeeinflusste Blutgerinnung bei Mensch, Rind und Hund zu vergleichen.

Die Blutgerinnung zeigt für jede Spezies ein charakteristisches Verhalten. Bezogen auf die Gerinnung beim Menschen gehören Rind und Hund zu einer Tiergruppe, die durch eine globale Tendenz zur Hyperkoagulabilität gekennzeichnet ist; beim Rind ist diese geringgradig, beim Hund sehr stark ausgeprägt (DE NICOLA). Das zeigte sich bei unseren Ergebnissen an der Rekalzifizierungszeit und besonders an der Thromboplastinzeit.

Dabei verkürzte sich die Gerinnungszeit beim Rind auf 84 %, beim Hund auf 58,2 %, wenn der Ausgangswert beim Menschen mit 100 % angesetzt wurde. Die bei LENZ-DOROSCH-KIN gefundenen Werte der Thromboplastinzeit sind mit diesen nicht vergleichbar, da eine andere Methode verwendet wurde. Charakteristisch ist besonders die Korrelation der einzelnen Blutgerinnungsfaktoren bei den verschiedenen Tierarten, die hier anhand der vorliegenden Arbeit durch Vergleich der Ausgangswerte gezeigt werden kann. Zur besseren Übersicht sind die Gerinnungszeiten für die einzelnen Blutgerinnungsfaktoren in einer Tabelle zusammengefaßt. Als Ausgangswerte wurden jeweils die beim Menschen gefundenen Gerinnungszeiten mit 100 % angesetzt, die Meßwerte bei Rind und Hund sind als Prozente dieser Ausgangswerte angegeben. Werte über 100 % bedeuten Aktivitätsminderung, Werte unter 100 % Aktivitätserhöhung der Gerinnungsfaktoren.

	Mensch	Rind	Hund
Faktor II	100 %	152,3 %	61,9 %
Faktor V	100 %	83,6 %	44 %
Faktor VII	100 %	156,2 %	86,7 %
Thrombinzeit	100 %	102,7 %	85,8 %
Fibrinogen ¹	100 %	72,0 %	111,2 %
Faktor VIII u. IX	100 %	111,5 %	109,8 %

Anm. 1: DEUTSCH wies nach, daß die Artspezifität allein auf das Fibrinogen beschränkt ist und daß Fibrin nicht gattungsspezifisch ist.

Der Faktor-VIII-Gehalt ist beim Rind etwa 8 mal höher als beim Menschen (DIDISHEIM). Daher hat man versucht, zur Therapie der Hämophilie A Faktor-VIII-Präparate vom Rind zu verwenden (DEUTSCH, WAWERSICK). Beim Hund ist der Faktor-VIII-Gehalt etwa um die Hälfte niedriger als beim Menschen.

Für Faktor IX ergeben sich annähernd gleiche Werte bei diesen drei Spezies. Ähnliche Ergebnisse finden sich bei DEUTSCH, DIDISHEIM, STORMORKEN und SEEGER. Wegen dieser ausgeprägten Artspezifität im Blutgerinnungssystem bei Mensch, Rind und Hund hätten eigentlich für jede Tierart artspezifische Reagenzien verwendet werden müssen, um für jeden Test optimale Bedingungen zu schaffen. Damit wäre aber ein Vergleich der gewonnenen Ergebnisse unmöglich gewesen. In dieser Arbeit wurden die Reagenzien benutzt, die bei Blutgerinnungsuntersuchungen mit Menschenblut verwendet werden; allerdings bestehen auch dabei Wirkungsunterschiede der einzelnen Reagenzien entsprechend ihrer Herkunft. Das gilt im Besonderen für die verschiedenen Gewebsthrombokinase(n). THIES testete den Einfluß von humanen, tierischen und industriellen Gewebsthrombokinase(n) am Menschen; er fand eine erhebliche Artspezifität und deutliche Individualspezifität für die einzelnen Thrombokinase(n). Es sollten daher - nach THIES - bei Untersuchungen am Menschenblut nur humane Cerebralthrombokinase(n) verwendet werden. STARÁ wies nach, daß die Artspezifität der Gewebsthrombokinase(n) an die Lipoproteinfraktion gebunden ist, wobei der Lipoidanteil nicht artspezifisch ist. Nach gegenseitiger Einwirkung der Gewebsthrombokinase(n) mit Plasma- und Serumfaktoren soll nach STARÁ die Artspezifität herabgesetzt werden. Anhand einer systematischen Untersuchung verschiedener Gewebsthrombokinase(n) bei verschiedenen Tierarten konnte DIDISHEIM zeigen, daß die Wirkungsintensitäten der verwendeten Thrombokinasepräparate bei den Säugetieren nicht sehr stark differieren. Die kürzesten Gerinnungszeiten zeigten sich für die verschiedenen Spezies bei Verwendung von Menschen- und Kaninchenhirnthrombokinase(n). (In dieser Arbeit wurde Thromboplastin Roche verwendet, ein Kaninchenhirnthrombokinasepräparat). Ebenfalls geringe Unterschiede ergaben sich für die Artspezifität bei der Thrombin-Fibrinogen-Reaktion in Bezug auf die verwendeten Thrombinpräparate.

Aus dem Vorangehenden wird also deutlich, daß sich für Mensch, Rind und Hund eine ausgeprägte Artspezifität der Blutgerinnung nachweisen läßt; in Bezug auf die verwendeten Reagenzien sind die artspezifischen Unterschiede bei den Säugetieren jedoch nur geringfügig.

Welchen Einfluß haben nun die in dieser Arbeit verwendeten Prämedikationssubstanzen auf das Blutgerinnungssystem von Mensch, Rind und Hund?

In der Literatur fanden sich bislang überwiegend nur Angaben über Blutgerinnungsuntersuchungen in vivo bei Verwendung der Medikamente Atosil, Megaphen, Atropin, Luminal, Vomex A und Dolantin; und zwar zeigten sich recht unterschiedliche Auffassungen, die hier nur kurz zusammengefaßt wiedergegeben werden sollen. PERLICK, OSTEN, EMMENEGGER und LÜSCHER erklären die Einwirkung der Phenothiazinderivate Atosil und Megaphen auf die Blutgerinnung im Sinne einer Verzögerung durch neurovegetative Einflüsse; (s. unten S. 24). MONTIGEL behauptet anhand von Kaninchenversuchen, daß eine Veränderung der Blutgerinnung durch Megaphen nicht möglich sei. Ebenfalls an Kaninchenversuchen findet er bei chronischer Applikation von Luminal eine Hyperprothrombinämie; (s. aber S. 24). Für Atropin zeigt sich bei Versuchen am Menschenblut eine Verlängerung der Rekalzifizierungszeit und Abnahme der Faktoren des Prothrombinkomplexes (SCHIMPF); (s. auch S. 24). TANAKE schreibt hingegen, daß Atropin die Blutgerinnungszeit verkürzt. Zur Erklärung für dieses gegensätzliche Verhalten bei Verwendung von Atropin weist PERLICK auf die Dosisabhängigkeit hin: Niedrige Konzentrationen von Atropin führen zu einer erhöhten Blutgerinnungstendenz, höhere Konzentrationen zu einer verminderten Blutgerinnungsneigung. Bei Langzeitbehandlung mit Antikoagulantien und gleichzeitiger Verwendung dieser Medikamente zeigt sich ein antagonistisches Verhalten für Luminal (McDONALD, MONTIGEL), ebenso für Atropin

(SCHIMPF), ein synergistisches Verhalten für die Phenothiazine Atosil und Megaphen (PERLICK, MONTIGEL). Alle genannten Autoren vermuten, daß infolge eines indirekten Angriffspunktes diese Medikamente Änderungen am Gerinnungssystem bewirken; denn durch Prämedikationssubstanzen werden Kreislauf, Leber und vegetatives Nervensystem beeinflußt, und es kann somit zu Veränderungen am Blutgerinnungssystem kommen. Demgegenüber machten neue Untersuchungen in vivo und in vitro einen direkten Angriffspunkt am Blutgerinnungssystem wahrscheinlich (HANDEL). Im einzelnen fanden sich folgende Veränderungen: Durch Einwirkung von Megaphen, Atropin, Luminal, Vomex A und Dolantin auf das Blutgerinnungssystem kam es bei den in vivo-Versuchen zu Verlängerungen der Gerinnungszeiten, bei Atosil zu Verkürzungen. Die größtmöglichen Gerinnungsänderungen stimmten zeitlich mit dem pharmakologischen Wirkungsoptimum überein. Bei den in vitro-Testen ergaben sich die gleichen Veränderungen, die sich als konzentrationsabhängig erwiesen. Daraus ergibt sich, daß diese Prämedikationssubstanzen als chemische Wirkstoffe am Blutgerinnungssystem des Menschen angreifen und Veränderungen an den gerinnungsaktiven Plasmaproteinen hervorrufen. Inzwischen sind Untersuchungen über den Angriffspunkt der Medikamente Atosil, Megaphen und Dolantin am Blutgerinnungssystem gemacht worden (MÜLLER). Es wurde dabei anhand von chromatographischen und elektrophoretischen Untersuchungen nachgewiesen, "daß Atosil und Megaphen vermutlich über ihre ionisierten Gruppen mit den Proteinen und bevorzugt mit den Lipoproteinen reagieren"; dabei wird das α_2 -Lipoprotein unter Freisetzung von Lipiden aufgespalten. Da der Lipoproteinkomplex von Thrombozyten (Plättchenfaktor 3) bzw. vom Gewebssaft (Gewebsfaktor 3) - er weist die gleiche elektrophoretische Wanderungsgeschwindigkeit auf wie die α_2 -Lipoproteine (DONNER) - ein wesentlicher Bestandteil für die Blutgerinnung ist, kann man sich vorstellen, daß die Einwirkung der Medikamente über den Plättchenfaktor 3 bzw. den Ge-

websfaktor 3 verläuft. Dies wurde bei den Untersuchungen am Menschenblut (HANDEL) deutlich, indem im wesentlichen nur die Gerinnungszeiten der Teste verlängert waren, bei denen der Plättchenfaktor 3 bzw. der Gewebefaktor 3 eine Rolle spielt. Auch anhand von Untersuchungen der Thromboplastinzeit mit einem durch Atosil und Megaphen vorbehandelten Thromboplastin (MÜLLER) konnte der Nachweis dafür erbracht werden. Für Dolantin zeigte sich zwar auch eine Reaktion mit den Plasmaproteinen bei chromatographischen Untersuchungen, jedoch verlief diese Reaktion nicht über die Lipoproteine. Es wurde darauf hingewiesen, daß der unterschiedliche Angriffspunkt durch die verschiedene Anordnung der reagiblen Gruppen bei Atosil und Dolantin bedingt sein kann. Eine direkte Einwirkung von Medikamenten auf das Blutgerinnungssystem ist also möglich, der Wirkungsmechanismus ist jedoch für jedes Medikament verschieden, je nach der Molekularstruktur.

Aus den in dieser Arbeit durchgeführten Untersuchungen geht nun hervor, daß durch die Einwirkung der Prämedikationssubstanzen auf die Blutgerinnung bei Rind und Hund mehr oder weniger ausgeprägte Veränderungen der Gerinnungszeiten hervorgerufen werden. Bevor jedoch die Ergebnisse auf die direkte chemische Einwirkung dieser Medikamente zurückgeführt werden können, müssen sämtliche sonstige Faktoren ausgeschlossen werden, die die Veränderungen bedingt haben könnten. Am lebenden Organismus sind Leber, Kreislauf und vegetatives Nervensystem die wichtigsten Faktoren, die regulierend in das Blutgerinnungssystem eingreifen. Bei in vitro-Versuchen sind diese Faktoren ausgeschlossen; es kommen dabei nur die Gerinnungsfaktoren infrage, die sich zur Zeit der Blutentnahme im strömenden Blut befinden. Die Blutgerinnungsänderungen können auch nicht durch Pharmaka, die den Tieren vor der Blutentnahme verabreicht sein könnten, bedingt sein, da nur völlig gesunde, unbehandelte Tiere verwendet wurden. Es bleibt noch die Möglichkeit, die Veränderungen als Verdünnungseffekt zu erklären.

Bei den vorliegenden Untersuchungen wurden zu 5 ml Blut 0,1 ml Medikamentenlösung gegeben; das bedeutet eine Verdünnung von 1 : 50. Dieses Verhältnis schließt einen Verdünnungseffekt ebenso wie eine Hämolyse aus. Außerdem zeigten Kontrolluntersuchungen, bei denen zu 5 ml Blut 0,1 ml physiol. Kochsalzlösung gegeben wurden, keinen Unterschied gegenüber den Ergebnissen ohne Zusatz von Kochsalzlösung. Das unterschiedliche Verhalten von Rind und Hund bei Medikamenteneinwirkung spricht ebenfalls gegen einen Verdünnungseffekt. Die Medikamente müssen also einen direkten Angriffspunkt am Blutgerinnungssystem haben.

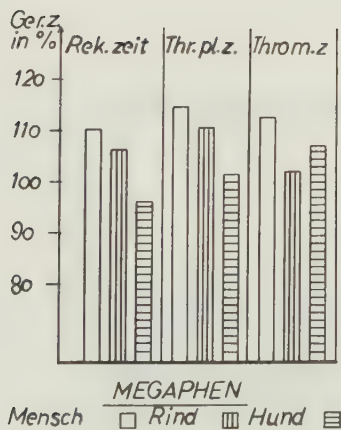
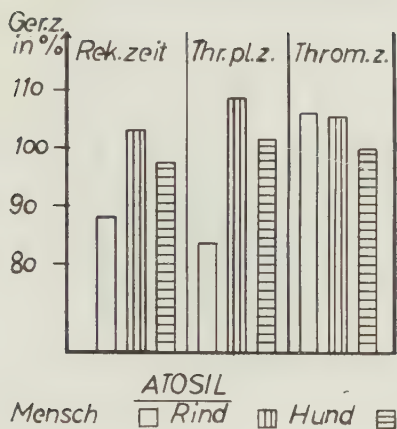
Beim Rind zeigte sich das an den Verlängerungen der Gerinnungszeiten gegenüber den Ausgangswerten. Die Veränderungen lagen vorwiegend in der Vorphase und der 1. Phase der Blutgerinnung; d. h. es kam zu einer verzögerten Plasmathrombokinasbildung und zu Verminderung der Aktivitäten der Faktoren II, V und VII. Die Abweichungen von den Ausgangswerten waren für Luminal und Vomex A nicht so ausgeprägt wie für die vier anderen Medikamente. Nur für Dolantin ließ sich auch eine Verlängerung in der 2. Phase der Blutgerinnung (Thrombinzeit) feststellen. Da sich die Fibrinogenzeit bei Dolantin nicht veränderte, kann man annehmen, daß die Thrombinzeitverlängerung durch Zunahme der Antithrombine bedingt ist. Insgesamt waren aber die Veränderungen beim Rind nicht so stark ausgeprägt, daß sie die Gesamtgerinnung - gemessen an der Rekalzifizierungszeit - wesentlich beeinflussten.

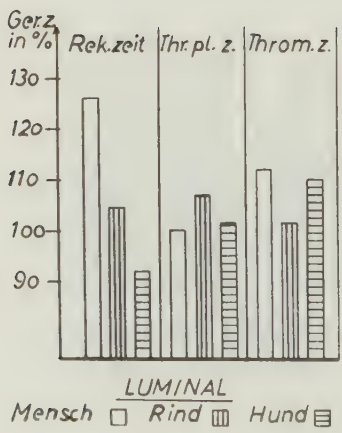
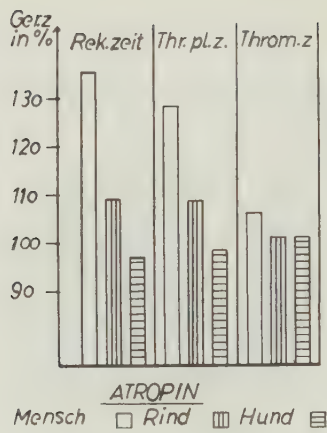
Für Atosil und Megaphen bestätigt sich damit bei diesen Rinder- versuchen die verzögerte Gerinnungstendenz, die PERLICK, OSTEN, EMMENEGGER und LÜSCHER bei in vivo-Versuchen beschrieben haben. Ebenfalls stimmen die von SCHIMPF für Atropin bei in vivo-Tes - ten gefundenen Gerinnungsänderungen mit diesen Ergebnissen am Rinderblut überein. Abweichend von der für Luminal beschriebenen Hyperprothrombinämie nach MONTIGEL findet sich bei den in vitro-Versuchen am Rind eine Abnahme der Faktoren II, V und VII.

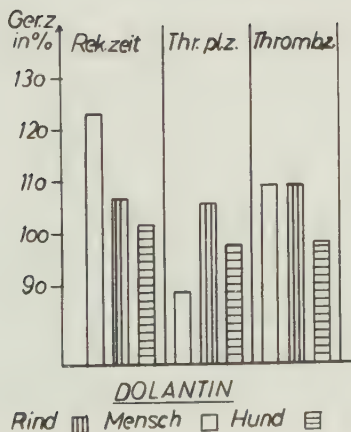
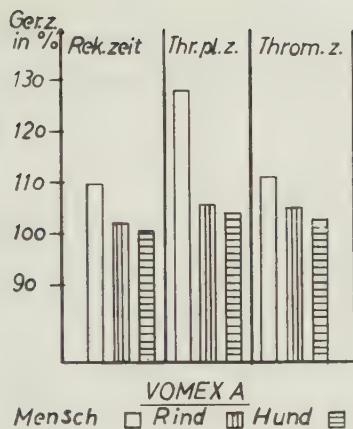
Die Ergebnisse am Hundeblut zeigten dagegen, daß die verwendeten Medikamente hier nur minimale Schwankungen der Gerinnungszeiten um die Ausgangswerte bedingen, die einige Male in Richtung auf Verzögerung der Blutgerinnung, einige Male in Richtung auf Beschleunigung hin tendierten. Auch bei Änderung der Dosierung bis auf das 32-fache der Ausgangskonzentration blieben die Meßwerte im wesentlichen unbeeinflusst.

Abschließend soll nun versucht werden, diese nacheinander aufgeführten Ergebnisse von Mensch, Rind und Hund anhand eines Vergleiches auszuwerten.

Die Ergebnisse sind zur besseren Übersicht in den folgenden graphischen Darstellungen zusammengefaßt. Dabei sind jeweils die Gerinnungszeiten in Prozenten der Ausgangswerte angegeben. Die Ausgangswerte sind jeweils mit 100 % angesetzt. Werte über 100 % bedeuten Verlängerungen der Gerinnungszeiten, Werte unter 100 % Verkürzungen.







Es konnten in den graphischen Darstellungen nur die bei der Rekalzifizierungszeit, der Thromboplastinzeit und der Thrombinzeit erhaltenen Gerinnungszeiten verwandt werden, da Gerinnungsuntersuchungen über die Veränderungen an den einzelnen Gerinnungsfaktoren beim Menschen nicht durchgeführt worden sind.

Für den Menschen sind die durch Prämedikationssubstanzen hervorgerufenen Veränderungen meist statistisch signifikant. Beim Rind zeigen die aus den sechs Einzelergebnissen gewonnenen Mittelwerte der Gerinnungszeiten eine einheitliche Tendenz zur Verlängerung, die Auswirkungen der Medikamente auf das Blutgerinnungssystem sind jedoch nicht so stark ausgeprägt. Nur die Verlängerungen der Thromboplastinzeit sind für alle Medikamente statistisch signifikant, nicht aber die Verlängerungen der Rekalzifizierungszeit und der Thrombinzeit. Die beim Hund gewonnenen Meßwerte stellen nur Schwankungen im Bereich der biologischen Streubreite dar. Bei der Rekalzifizierungszeit und der Thrombinzeit sind diese stärker ausgeprägt als bei der Thromboplastinzeit. Wahrscheinlich hätte sich bei größerer Anzahl von Versuchsergebnissen mit diesen Prämedikationssubstanzen beim Rind die Tendenz zur Verzögerung der Blutgerinnung an weiteren statistisch signifikanten Verlängerungen deutlicher gezeigt, beim Hund wären vermutlich die Schwankungen um die Ausgangswerte verringert worden, und somit die unterschiedlichen Einflüsse dieser Medikamente auf das Blutgerinnungssystem von Rind und Hund deutlicher hervorgetreten. Im Ganzen geht aus dem Vergleich hervor:

Für die Medikamente Megaphen, Atropin, Luminal, Vomex A und Dolantin finden sich bei den Gerinnungsuntersuchungen mit Menschen- und Rinderblut im wesentlichen übereinstimmende Ergebnisse. Dabei ist auffällig, daß die nur bei Dolantin deutliche Einwirkung auf die 2. Phase der Blutgerinnung sich beim Rind wie auch beim Menschen nachweisen läßt. Allerdings

sind alle Veränderungen beim Rind nicht so stark ausgeprägt wie beim Menschen. Das kann man einmal auf die Artspezifität, zum anderen darauf zurückführen, daß die menschliche therapeutische Dosis verwendet wurde. (Z. B. Dosierung von Atosil und Megaphen beim Menschen: In etwa 0,7 mg/kg Kgw., beim Rind 1 - 1,5 mg/ kg Kgw.; von Atropin beim Menschen: 0,014 mg/kg Kgw., beim Rind: 0,05 - 0,1 mg/kg Kgw.. Dosierungsangaben beim Rind sind aus STEINMETZER und WERTHEIM-FRITSCH entnommen).

Abweichende Ergebnisse zeigen sich dagegen für Atosil. Beim Menschen kam es zu Verkürzungen der Gerinnungszeiten, beim Rind zu Verlängerungen. Nun zeigt Atosil bei niedriger Dosierung eine Tendenz zur Beschleunigung der Blutgerinnung, die erst bei höherer Dosierung in eine Verzögerung übergeht (MÜLLER). Die unterschiedliche Dosierung kann also nicht als Ursache dieser Diskrepanz angesehen werden.

Im Vergleich zu den bei Mensch und Rind gezeigten Veränderungen ergeben sich bei Einwirkung dieser Medikamente auf das Blutgerinnungssystem des Hundes nur minimale Schwankungen im Bereich der biologischen Streubreite. Man kann vermuten, daß diese Medikamente beim Hund - im Gegensatz zu Mensch und Rind - wahrscheinlich nicht direkt am Blutgerinnungssystem angreifen. Da PERLICK bei in vivo-Untersuchungen unter Atosil- und Megapheneinfluß beim Hund Gerinnungsänderungen (Senkung der Faktoren II, V und VII und Anstieg des körpereigenen Heparinantithrombins) fand, als deren Ursache er eine Hemmung des Neurovegetativums annimmt, ist es also möglich, daß diese Prämedikationssubstanzen nur indirekt zu Blutgerinnungsänderungen führen können, nicht aber direkt einwirken. Auch dies könnte durch die Artspezifität des Hundesblutes bedingt sein:

Einmal wäre es möglich, daß die gerinnungsaktiven Plasmaproteine infolge ihrer spezifischen Struktur ein Angreifen der Medikamente verhindern; zum anderen, daß die Medikamente, bevor sie am Blutgerinnungssystem angreifen können, von den

Albuminen abgefangen werden. Dafür ließe sich folgendes anführen: Zwar zeigt sich an der Albuminmenge im Hundeblut gegenüber der vom Menschenblut kein wesentlicher Unterschied, jedoch werden die Prämedikationssubstanzen beim Hund in einer stärkeren Dosierung verwendet als beim Menschen. (Z. B. Atosil und Megaphen beim Menschen: 0,7 mg/kg Kgw., beim Hund: 3 - 5 mg/kg Kgw.; Luminal beim Menschen: 3 mg/kg Kgw., beim Hund: 0,06 g/kg Kgw.. Dosierungsangaben beim Hund nach STEINMETZER und WERTHEIM-FRITSCH). Außerdem führen weder Atosil und Megaphen einerseits noch Dolantin andererseits beim Hund zu medikamentenabhängigen Veränderungen am Gerinnungssystem, obwohl erwiesen ist, daß der Angriffspunkt am Blutgerinnungssystem für Atosil (und Megaphen) und Dolantin verschieden ist (MÜLLER).

Es geht also aus diesen Untersuchungen hervor, daß man beim Testen von Medikamenten am Blutgerinnungssystem die Artspezifität nicht vernachlässigen darf.

Da in dieser Arbeit nur in vitro-Versuche durchgeführt wurden, muß grundsätzlich darauf hingewiesen werden, daß die Ergebnisse dieser Untersuchungen nicht direkt auf in vivo-Verhältnisse übertragbar sind; denn Medikamente, die in vitro gerinnungsphysiologisch ähnliche Wirkungen zeigen, können bei in vivo-Versuchen erhebliche Differenzen in Bezug auf die Intensität und Wirkungsdauer aufweisen.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Jede Spezies zeigt nicht nur bei der Blutgerinnung an sich ein charakteristisches Verhalten, sondern auch bei der Einwirkung von Medikamenten auf das Blutgerinnungssystem. In dieser Arbeit wurde untersucht, inwieweit sich bei Einfluß von Prämedikationssubstanzen an der Blutgerinnung ein artspezifisches Verhalten nachweisen läßt. Dazu wurde das

Blut von jeweils sechs gesunden Rindern und Hunden bei Medikamentenzusatz von Atosil, Megaphen, Atropin, Luminal, Vomex A und Dolantin im Hinblick auf die möglichen Gerinnungsänderungen getestet. Die Versuche wurden in Bezug auf die Methodik, die verwendeten Reagenzien und die Dosierung der Medikamente in Anlehnung an die Versuche vom Menschen durchgeführt.

Die Ergebnisse zeigten, daß beim Rind alle Medikamente eine gerinnungshemmende Tendenz haben. Besonders für die Vorphase und die 1. Phase der Blutgerinnung ergaben sich statistisch signifikante Verlängerungen der Gerinnungszeiten; diese sind im folgenden für die einzelnen Medikamente in der Reihenfolge abnehmender Wirksamkeit angeführt:

Atosil und

Megaphen: Beim Quicktest und den Faktoren II, VII, VIII u. IX.

Atropin: Beim Quicktest und den Faktoren II, VII, V.

Dolantin: Beim Quicktest und den Faktoren II, VII.

Vomex A: Beim Quicktest und den Faktoren II, VII, V.

Luminal: Beim Quicktest und dem Faktor II.

Beim Hund zeigten sich nur minimale Schwankungen der Gerinnungszeiten, die im Bereich der biologischen Streubreite lagen. Auch bei Änderung der Dosierung bis auf das 32-fache der Ausgangskonzentration blieben die Meßwerte fast völlig unverändert. Bei einem Vergleich der erhaltenen Ergebnisse von Rind und Hund mit denen vom Menschen zeigen sich für Mensch und Rind bei Zusatz der Medikamente im wesentlichen übereinstimmende Veränderungen; (abgesehen von dem abweichenden Verhalten bei Atosilzusatz). Jedoch ist das Ausmaß der Veränderungen beim Rind geringer. Als Ursachen dafür kann man neben der Dosierung - in dieser Arbeit wurde die menschliche therapeutische Dosis verwendet - die Artspezifität anführen.

Die am Hundeblut beobachteten geringen Schwankungen der Gerinnungszeiten um die Ausgangswerte lassen vermuten, daß die Medikamente beim Hund - im Gegensatz zu Mensch und Rind -

wahrscheinlich nicht direkt am Blutgerinnungssystem angreifen. Auch das kann durch die Artspezifität bedingt sein. Mögliche Ursachen dafür sind einmal darin zu sehen, daß die gerinnungsaktiven Plasmaproteine infolge ihrer spezifischen Struktur ein Angreifen der Medikamente verhindern; zum anderen darin, daß die Medikamente, bevor sie zur Wirkung gelangen können, von den Albuminen abgefangen werden. Beim Testen von Medikamenten am Blutgerinnungssystem sollten daher die Untersuchungen unter Berücksichtigung der Artspezifität durchgeführt werden.

LITERATURNACHWEISE:

CANNON, W.B.:

Veränderungen am Blutgerinnungssystem bei Erregungs-
und psychischen Alarmzuständen.

Am. J. physiol. 104, 557 (1933).

DEUTSCH, E.:

Blutgerinnungsfaktoren.

Deuticke Verlag, Wien, 1955.

DEUTSCH, E. und WAWERSICK, E.:

Die Hemmkörper des Blutes auf allergischer Basis;

in: R. Jürgens, J. Waldenström:

Nebenwirkungen von Arzneimitteln auf Blut und Knochen-
mark.

Schattauer Verlag, Stuttgart, 1957.

DIDISHEIM, P., HATTORI, K., LEWIS, J.H. und PITTSBURGH, M.D.:

Hematologic and coagulation studies in various animal
species.

J. lab. clin. med. 53, 866-875 (1959).

DONNER, L., MACH, O. und BRABCOVÁ, S.:

Elektrophorese der Blutplättchen.

Acta haematol. 20, 369 (1958).

EGLI, H.:

Zur Physiologie der Blutgerinnung.

Dtsch. med. Wschr. 84, 2290 (1959).

EMMENEGGER und LÜSCHER, E.:

Gerinnungsfaktoren und neurovegetatives System.

Helv. physiol. pharmacol. Acta 12, 13 (1954).

J.R. GEIGY AG:

Documenta Geigy, wissenschaftl. Tabellen,

Basel, 1960.

HANDEL, R.:

Prämedikation und Blutgerinnung.

Einflüsse einiger Medikamente auf die Blutgerinnung
in vivo und in vitro.

Inaug.-Diss. Marburg, 1966.

HOFMANN, W., SCHULZE, H. und AMROUSI, S.El.:

Blutgerinnungsuntersuchungen beim gesunden Rind.

Berlin. Münch. tierärztl. Wschr. 77, 70 (1964).

- JÜRGENS, R.:
Experimentelle Untersuchungen über Antikoagulans
Marcoumar und seinen Antagonisten Konakion.
Schweiz. med. Wschr. 83, 471 (1953).
- KRAFT, H.:
Labormethoden der Veterinärmedizin bei Haus-
säugetieren.
Parke, Davis & Co. München, 1962.
- KUSCHINSKY, G. und LÜLLMANN, H.:
Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie.
Georg Thieme-Verlag, Stuttgart, 1964.
- LENZ-DOROSCHKIN, I.:
Vergleichende Prothrombinzeitbestimmungen bei
Haustieren.
Vet.-Diss. München, 1955.
- MARX, R.:
Zum Problem der Bewertungsmethoden und der
Dosierung von Heparinoiden in:
Thrombose und Embolie KOLLER, Th., MERZ, W.R.
Benno Schwabe Verlag, Basel, 1954.
- MCDONALD, M.G. und ROBINSON, D.S.:
Zur Frage der Phenobarbital-Antikoagulantien-
Behandlung.
J. Amer. med. Ass. 193, 33 (1965).
- MONTIGEL, C.:
Die gerinnungsverzögernde Wirkung der Cumarine und
deren Beeinflussung durch Barbiturate, Butazolidin
und anderen Substanzen in vivo.
In: Proceedings of the 6th Congress of the European
Society of Hematology.
Kopenhagen 1957.
- MÜLLER, K.:
Narkose und Blutgerinnung. Über die Beeinflussung der
Blutgerinnung durch einige bei der Vorbereitung und
Durchführung einer Anaesthetie verwendete Medikamente
sowie deren Wirkungsmechanismus.
Habilitationsschr. Marburg, 1967.
- MÜLLER, L.F.:
Beitrag zur Chlorpromazinanwendung bei Hunden.
Berlin. Münch. tierärztl. Wschr. 24, 473 (1960).
- NICOLA, P.de, CAPPELLETTI, G. und SARTORI, S.:
Untersuchungen über die Artspezifität der Blut-
gerinnung bei einigen Säugetieren.
Schweiz. med. Wschr. 87, 1223 (1957).

- OSTEN, W.:
Prophylaxe der Phlebothrombose.
Ärztl. Wschr. 11, 152 (1956).
- PERLICK, E.:
Antikoagulantien.
Thieme-Verlag, Leipzig, 1959, 2. Aufl.
- PERLICK, E. und KALKOFF, W.:
Gerinnungsfaktoren und neurovegetatives System.
Z. ges. inn. Med. 10, 763 (1955).
- PINKIEWICZ, E.:
Die Gerinnungsfaktoren.
Wien. tierärztl. Mschr. 48, 78 (1961).
- QUICK, A.J.:
On various properties of Thromboplastin.
Am. J. physiol. 114, 282-296 (1935).
- QUICK, A.J.:
Qualitative differences in the prothrombin,
thromboplastin and thrombin in different species.
J. biol. Chem. 123, 99 (1938).
- SCHALM, O.W.:
Veterinary hematology.
Lea Febiger Philadelphia, 1961.
- SCHIMPF, K., H.J. PETRY und H.G. LASCH:
Die Wirkung von Sympatholytica und Parasympatholytica auf das Gerinnungssystem des Menschen.
Dtsch. Arch. klin. Med. 205, 166 (1958).
- SCHWICK, H.G. und STÖRIKO, K.:
Laboratoriumsblätter für die medizinische Diagnostik:
Beiträge zur Diagnostik von Gerinnungsstörungen.
Behringwerke AG, Marburg, 1966.
- SEEGERS, W.H. und MURPHY, R.C.:
Concentration of prothrombin and Ac-Globulin in various species.
Am. J. physiol. 154, 134 (1948).
- STARA, J., DAMLOVA, E. und DENA VORLOVA, Z.:
Beitrag zur Spezifität der Thromboplastine;
in: Proceedings on the 8th Congress of European Society of Hematology Vienna 1961.
S. Karger-Verlag, Basel-New York.
- STEINMETZER:
Pharmakologie für Tierärzte.
Urban & Schwarzenberg, Wien, 1955.

STORMORKEN, H.:

Species differences of clotting factors in ox,
horse, dog and man.

Acta physiol. scand. 39, 121 (1957)

Acta physiol. scand. 40, 167 (1957).

STUDER, A., ENGELBERG, R. und RANDALL, L.O.:

Zur Frage der Toxizität von Heparinoiden;
in: Thrombose und Embolie.

Th. Koller, W. R. Merz.

Benno Schwabe-Verlag, Basel, 1954.

TANAKE, H.:

Okayama Iggakai Zasshi 40, 863 (1928).

THIES, H.A.:

Thromboseprophylaxe in der Chirurgie;

in: Thrombose und Embolie

Georg Thieme-Verlag, Stuttgart, 1954.

WERTHEIM-FRITSCH:

Die Narkose der Tiere.

Bd. II, Parey, 1961.

WOODSIDE, E.E., THERIAULL, D.G. und KOCHOLAKY, A.W.:

Lipids of human Platelets and their Action on the
Blood Coagulation Process.

Blood 24, 76 (1964).

ANHANG

Für die einzelnen Gerinnungsuntersuchungen wurden folgende Reagenzien und Hilfsreagenzien verwendet:

1. Plasmathrombokinasebildungstest:

Substratplasma	Fa. Behringwerke AG Marburg
Aluminiumhydroxyd-Suspension 1 %	" "
Trockenthrombozyten	" "
2. partielle Thromboplastinzeit:

PTT-Reagens	Fa. Behringwerke AG Marburg
-------------	-----------------------------
3. Thromboplastinzeit:

Thromboplastin-Lösung	Fa. Deutsche Hoffmann La Roche AG Grenzach
-----------------------	--
4. Bestimmung von Faktor II, V, VII

Rind: Prothrombin-Reagens	Fa. Behringwerke AG Marburg
Faktor-V-Reagens	" " "
Faktor-VII-Reagens	" " "

Wegen Lieferungsschwierigkeiten der Fa. Behringwerke AG für diese drei Reagenzien wurden bei den Hundeversuchen die Präparate der Fa. Deutsche Hoffmann La Roche AG verwendet.

Hund: Faktor-II-Reagens	Fa. Deutsche Hoffmann La Roche
Faktor-V-Reagens	" " " " "
Faktor-VII-Reagens	" " " " "
5. Plasma-Thrombin-Gerinnungszeit:

Test-Thrombin	Fa. Behringwerke AG Marburg
---------------	-----------------------------

(1 Amp. mit 60 NJH Einheiten)
6. Fibrinogenzeit:

Topostasin-Roche (3000 E.)	Fa. Deutsche Hoffmann La Roche AG Grenzach
----------------------------	--
7. Plasmagewinnung:

Natrium citricum 3,8 %	Fa. Fresenius Wiesbaden
------------------------	-------------------------
8. Hilfsreagenzien:

Calciumchloridlösung m/40	Fa. Behringwerke AG Marburg
Diäthylbarbitursäurepufferlösung	" " " "
pH 6,7 und pH 7,6	
Michaelispuffer pH 7,25	
physiol. Kochsalzlösung und aqua dest.	

Herrn Dozent Dr. med. K. Müller, Leiter des Bluttransfusionsdienstes der Universitätskliniken, möchte ich für die freundliche Überlassung des Themas danken, gleichzeitig für die richtungsweisende Unterstützung und die wertvollen Anregungen.

Weiterhin möchte ich Herrn Professor Dr. med. M. Schwaiger für die freundliche Überlassung eines Arbeitsplatzes in seiner Klinik danken.

L e b e n s l a u f

Am 18. 2. 1943 wurde ich, Traute Arend, als Tochter des Oberstudienrates Dr. Walter Arend und seiner Ehefrau Elisabeth geb. Gröpper in Marburg geboren.

Von 1949 bis 1953 besuchte ich in Marburg die Grundschule, von April 1953 an die Elisabethschule (Realgymnasium) in Marburg, wo ich am 27. 2. 1962 die Reifeprüfung ablegte. Von Mai 1962 an bis zum März 1965 studierte ich Medizin an der Universität in Marburg, im Sommersemester 1965 an der Universität in Wien, ab November 1965 wieder an der Universität in Marburg. Im Dezember 1967 bestand ich das medizinische Staatsexamen.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und Dozenten

in Marburg:

Amon, Aust, Beckmann, Bommer, Braun-Falco, Brück, Bücher, Buchholz, Dimroth, Dölle, Drawert, Ehrhardt, Ganz, Gedigk, Hamm, Hardewig, Hensel, Hettler, Hildebrandt, Hohorst, Jakob, Karlson, Knauff, Lang, Linneweh, Mahr, Mann, Martini, Marx, Mattes, du Mesnil de Rochemont, Neubauer, Niessing, Oehmig, Peters, Petry, Petzoldt, Rodeck, Rohen, Salfeld, Schiff, Schleyer, Schlosser, Schmid, Schrappe, Schwaiger, Seidel, Siegert, Siess, Spiegelberg, Staib, Straub, Streicher, Vogt, Walcher, Wendt, Würterle;

in Wien: die Damen und Herren Professoren und Dozenten:

Antoine, Asperger, Böck, Chiari, Fellingner, Fuchsig, Jesserer, Langer, Neuhold, Novotny, Obiditsch-Mayer, Tappeiner.

